1,5T ИЛИ 3T – ЧТО ВЫБРАТЬ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ ОЦЕНКИ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ?

Назарова Э.Э.¹, Терещенко Г.В.¹, Куприянов Д.А.^{1,3}, Сметанина Н.С.^{1,2},
Новичкова Г.А.¹

Цель исследования. Сопоставить результаты измерений концентрации железа в печени на основании полученных значений R2*-релаксации на 1,5T и 3T МР-томографах.

Материалы и методы. 95 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет с различными степенями перегрузки железом прошли обследование на 1,5T и 3T томографах. Для обоих томографов были получены R2* карты печени.

Результаты. Мы получили линейные зависимости между значениями R2* печени для 1,5T и 3T МР-томографов в соответствии с клинической классификацией гемосидероза печени. Коэффициент корреляции в первой группе составил $r=0.91$, во 2 группе – $r=0.9$, в 3 группе – $r=0.68$, в четвертой группе – $r=0.93$.

Заключение. Наши данные демонстрируют достоверность значений R2*, полученных на 1,5T и 3T МР-томографах у педиатрических пациентов с трансфузионно-зависимыми формами анемии, что подтверждает возможность проведения оценки содержания железа в печени как на 1,5T, так и на 3T МР-томографах..

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография (МРТ), перегрузка железом, T2*- картирование, R2*- картирование, магнитно-резонансная релаксометрия.

Контактный автор: Назарова Э.Э., e-mail: evelina.nazarova@fccho-moscow.ru,

Для цитирования: Назарова Э.Э., Терещенко Г.В., Куприянов Д.А., Сметанина Н.С., Новичкова Г.А. 1,5t или 3t – что выбрать на первом этапе оценки перегрузки железом печени у детей?. REJR 2020; 10(1):124-132. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-124-132.

Статья получена: 16.09.19

Статья принята: 12.02.20

1.5T OR 3T – WHICH IS BEST TO CHOOSE FOR THE FIRST STAGE OF LIVER IRON OVERLOAD EVALUATION IN CHILDREN?

Nazarova E.E.¹, Tereshchenko G.V.¹, Kupriyanov D.A.^{1,3},
Smetanina N.S.^{1,2}, Novichkova G.A.¹

Purpose. To compare R2* values for liver iron concentration measurement at 1.5T and 3T MR scanners.

Materials and methods. 95 patients aged from 3 to 18 years with different siderosis grades were scanned on 1.5 and 3T MR scanners. For every participant liver R2* relaxometry maps were received.

Results. We established a linear relationship between liver R2* values for 1.5T and 3T MR scanners according to the 4 liver siderosis grades. The correlation coefficient in the first grade – $r=0.91$, in the second grade – $r=0.9$, in the third grade – $r=0.68$, in the fourth grade – $r=0.93$.

Conclusion. Our results demonstrated that the iron content in the liver can be assessed on both 1.5T and 3T scanners in pediatric patients with transfusional-dependent anemias.

1 - ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

г. Москва, Россия.

2 - ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

г. Москва, Россия.

3 - Филипп Здоровоохранение.

г. Москва, Россия.

1 - Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

2 - Pirogov Russian National Research Medical University.

3 - Philips Healthcare. Moscow, Russia

Keywords: magnetic resonance imaging (MRI), iron overload, T2 * - mapping, R2 * - mapping, magnetic resonance relaxometry.

Corresponding author: Nazarova E.E., e-mail: evelina.nazarova@fccho-moscow.ru.

For citation: Nazarova E.E., Tereshchenko G.V., Kupriyanov D.A., Smetanina N.S., Novichkova G.A. 1.5T or 3T – which is best to choose for the first stage of liver iron overload evaluation in children? REJR 2020; 10(1):124-132. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-124-132.

Received: 16.09.19

Accepted: 12.02.20

Неоднократные переливания крови и повышенная абсорбция железа в кишечнике приводят к такому серьезному осложнению, как перегрузка железом, которая характеризуется избыточным накоплением железа в органах-мишенях: печени, миокарде, селезенке, поджелудочной железе и гипофизе [1 – 4]. При таких заболеваниях крови, как β -талассемия, апластическая анемия, серповидноклеточная анемия, дизэритропоэтическая анемия и др., необходимы регулярные переливания крови с целью предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений [5 – 9]. Поскольку метаболизм железа отличается от метаболизма других металлов, а именно отсутствует физиологический механизм его выведения из организма, множественные гемотрансфузии приводят к токсическому накоплению железа в органах и тканях, особенно в печени [10 – 12]. Таким образом, оценка содержания железа в печени имеет важное значение для контроля эффективности хелаторной терапии [13].

В последние два десятилетия, для измерения концентрации железа в печени все чаще стали использовать метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), который, в отличие от общепринятого метода биопсии печени, является более чувствительным, воспроизводимым и доступным [14 – 16]. Существует несколько методик оценки содержания железа в печени при помощи МРТ [17 – 21]. Одна из них основана на оценке концентрации железа в печени путем измерения скорости поперечной релаксации в ткани печени $R2^*$ ($1000/T2^*$) [22]. Гемосидерин обладает парамагнитными свойствами и вызывает локальные возмущения магнитного поля, что увеличивает скорость релаксации протонов [23]. Следовательно, чем больше содержание железа в ткани, тем меньше значение времени $T2^*$ [24, 25].

Для диагностики перегрузки железом зачастую используют томографы с напряженностью магнитного поля 1,5T. Многие авторы в предыдущих работах отмечали недостатки 3T МР-томографов в силу увеличения магнитной восприимчивости, что приводит к более быстрому затуханию сигнала, чем при сканировании на 1,5T [26]. Кроме того, в настоящее время

не существует установленных таблиц пересчета концентрации железа по данным МРТ для 3T МР-томографов. Однако, есть мнение, что 3T МР-томографы обладают лучшей чувствительностью и точностью, что говорит о возможности более достоверной диагностики синдрома перегрузки железом [18].

Цель исследования.

Сопоставить результаты измерений концентрации железа в печени на основании полученных значений $R2^*$ -релаксации на 1,5T и 3T МР-томографах.

Материалы и методы.

За 2015-2018 гг. мы проанализировали данные МРТ-исследований в режиме $T2^*$ 95 пациентов в возрасте от 3 до 18 лет (медиана – 8 лет) с посттрансфузионной перегрузкой железом на фоне лечения бета-талассемии ($n=50$), анемии Даймонда-Блекфена ($n=18$), наследственной гемолитической анемии неуточненной ($n=11$), приобретенной апластической анемии ($n=11$), дизэритропоэтической анемии 1-го типа ($n=5$). На основании гистологической классификации степеней сидероза печени пациенты были распределены на группы: I группа ($\{Fe\} \leq 2,0$ мг/гр.) – 15 пациентов, II ($\{Fe\} = 2-7,0$ мг/гр.) – 24 пациента, III ($\{Fe\} = 7,01-15,0$ мг/гр.) – 23 пациента, IV ($\{Fe\} \geq 15,1$ мг/гр.) – 33 пациента [27]. Перед началом эксперимента было получено разрешение на его проведение от локального этического комитета Национального Медицинского Исследовательского Центра Детской Гематологии, Онкологии, Иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. От несовершеннолетних участников было получено согласие на участие в исследовании, а их родители предоставили письменное информированное согласие.

Всем детям старше 7 лет было проведено исследование на 1.5T и 3T МР-томографах с перерывом между обследованиями от 10 до 20 минут. Детям до 7 лет МРТ-исследование проводили без перерыва между обследованиями с использованием одного анестезиологического пособия – искусственной вентилацией легких с контролируемой задержкой дыхания.

Сканирование проводилось на томографах Signa GE Healthcare, с напряженностью магнитного поля 1,5T и Philips Achieva с

Рис. 1 а (Fig. 1 а)

Рис. 1 б (Fig. 1 б)

Рис. 1 в (Fig. 1 c)

Рис. 1 г (Fig. 1 d)

Рис. 1. Графики распределения значений R2* для 1,5Т и 3Т МР-томографов в 4 клинических группах сидероза печени

А – 1 грейд; Б – 2 грейд; В – 3 грейд; Г – 4 грейд.

Fig. 1. Normal probability plots for 1.5T- and 3T- R2* values for 4 liver siderosis grades.

А - 1 grade; В - 2 grade; С - 3 grade; D - 4 grade.

напряженностью магнитного поля 3Т, с использованием поверхностных 8-ми канальных катушек для сканирования тела.

Изображения печени в режиме T2* были получены на обоих МР-томографах с использованием специализированных последовательностей быстрого градиентного эха (multi-phase fast gradient echo) путем создания множественных эхо-сигналов и срезов в аксиальной и фронтальной проекциях. На 1,5Т МР-томографе последовательности выполнялись с 12-15 секундной задержкой дыхания, углом наклона

временем эха TE = 1 мс, ΔTE≈0,9 мс и разрешением 1,5 мм x 1,5 мм x 7 мм.

Релаксометрические карты печени были рассчитаны с использованием коммерческого программного пакета ReportCARD Functool (GE Healthcare) и программного научного приложения на базе IDL 6.3 (Phillips). Зоны интереса (ROI) в печени выбирались, исключая область видимых сосудов, которые являются причиной возникновения артефактов на R2*-картах. Для каждого ROI было получено свое среднее значение R2* (мс), расчет которого осуществлялся ав-

1,5Т

Рис. 2 а (Fig. 2 а)

3Т

Рис. 2 б (Fig. 2 б)

Рис. 2. МРТ.

Различие скорости затухания сигнала на 1,5Т и 3Т МР-томографах для пациента с тяжелой степенью перегрузки железом.

Fig. 2. MRI.

The difference between signal intensity decay of 1.5T and 3T MR scanners for the patient with a severe iron overload.

вектора намагниченности 45°, 12 эхо-сигналами, декартовым заполнением k-пространства, временем повтора TR≈350 мс, временем эха TE = 1,2 мс, ΔTE≈1,5 мс и разрешением 1,5 мм x 1,5 мм x 10 мм. На 3Т МР-томографе последовательности выполнялись с 8-10 секундной задержкой дыхания, углом наклона вектора намагниченности 25°, 8 эхо-сигналами, декартовым заполнением k-пространства, временем повтора TR≈75 мс,

томатически путем аппроксимации кривой затухания методом наибольшего правдоподобия [28].

Для обработки полученных результатов все данные были преобразованы в электронные таблицы в формате Excel. Статистический анализ проводили в пакетах программы StatSoft STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel 2017. Средние значения и стандартные отклонения величины T2* были рассчитаны для каждого

ROI у всех пациентов на двух МР-томографах. Среднее значение для каждого случая использовалось как оптимальная величина $R2^*$, а SD использовалось как мера неопределенности. Для всех пациентов было получено соответствие между значениями $R2^*$ с 3Т и 1,5Т МР-томографов. Для определения нормальности распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова и гистограмма распределения частот. Для сравнения параметров и оценки достоверных различий использовался t-критерий Стьюдента. Анализ взаимосвязи проводился с использованием корреляционного анализа по Пирсону.

Результаты.

Всем пациентам было успешно проведено МРТ-исследование без осложнений. Данных, исключенных из анализа, не было. В таблице

№1 продемонстрированы медианы и диапазоны значений $R2^*$ печени, полученные на 1,5Т и 3Т МР-томографах для всех 4 клинических групп, согласно классификации сидероза печени. На рисунке 1 представлены графики распределения значений $R2^*$ для 1,5Т и 3Т МР-томографов. Было получено, что на 3Т МР-томографе по сравнению с 1,5Т затухание сигнала происходит быстрее, в качестве примера представлены $T2^*$ изображения пациента с тяжелой степенью перегрузки железом (рис. 2). Значения $R2^*$ печени для этого пациента составляли $667 \pm 20 \text{ с}^{-1}$ для 1,5Т и $1234 \pm 9 \text{ с}^{-1}$ для 3Т.

Помимо этого, были определены зависимости между значениями $R2^*$ для 1,5Т и 3Т МР-томографов для всех 4 клинических групп сидероза печени (рис. 3). Коэффициент корреля-

График зависимости между значениями $R2^*$ -1,5Т и $R2^*$ -3Т для 1 грейда сидероза печени $r=0,91$

График зависимости между значениями $R2^*$ -1,5Т и $R2^*$ -3Т для 2 грейда сидероза печени $r=0,9$

График зависимости между значениями $R2^*$ -1,5Т и $R2^*$ -3Т для 3 грейда сидероза печени $r=0,68$

График зависимости между значениями $R2^*$ -1,5Т и $R2^*$ -3Т для 4 грейда сидероза печени $r=0,93$

Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. Графики.

Зависимость между значениями $R2^*$ [с⁻¹], полученными для 1,5Т и 3Т МР-томографов для 4 клинических грейдов сидероза печени.

Fig. 3. Diagram.

The relationship between $R2^*$ [s⁻¹] values for 4 clinical grades of liver siderosis obtained for 1.5T and 3T MR scanners.

ции в первой группе составил $r=0.91$ ($R^2=0.83$; $p < 0.05$; ДИ=95%). Во 2 группе – $r=0.9$ ($R^2=0.81$; $p < 0.05$; ДИ=95%). В 3 группе – $r=0.68$ ($R^2=0.46$; $p < 0.05$; ДИ=95%). В четвертой группе – $r=0.93$ ($R^2=0.86$; $p < 0.05$; ДИ=95%).

Обсуждение.

Сопоставление значений концентрации железа по данным биопсии и МРТ в режиме T2* на 1,5Т МР-томографе показало отличную линейную корреляцию для перегрузки железом не более 25 мг/г сух.веса [29, 30]. Для пациентов с сильной перегрузкой железом, при концентра-

для одной напряженности поля (например, 1,5Т), нельзя использовать для другой напряженности поля (например, 3Т). Таким образом, важно получать калибровочные прямые для каждой мощностей отдельно. Теоретически, вследствие более высокого отношения сигнал-шум качество градиентных изображений у 3Т МР-томографов может быть хуже, чем у 1,5Т [15]. Однако, мы в нашей работе не заметили снижения качества изображений, полученных для 3Т МР-томографа [13].

Использование МР-томографа с напря-

Таблица №1. Диапазоны и медианы значений R2* печени 95 пациентов, разделенных на группы в соответствии с клинической классификацией сидероза печени, полученные на 1,5Т и 3Т МР-томографах.

	Значения R2* в печени, с ⁻¹			
	Медиана R2*-1,5Т	Диапазон значений R2*-1,5Т	Медиана R2*-3Т	Диапазон значений R2*-3Т
Грейд 1	98	26 – 147	63	31 – 305
Грейд 2	175	97 – 345	333	170 – 595
Грейд 3	435	294 – 588	769	559 – 1428
Грейд 4	667	196 – 1667	1250	426 – 3333

ции железа в печени выше 25-30 мг/г сух. веса, значения R2*, полученные на 1,5Т МР-томографе, не всегда отображают точное количество железа в паренхиме печени вследствие технического ограничения 1,5Т МР-томографа [31]. В нашем исследовании ограничение обусловлено большим временем эха в применяемой последовательности сканирования. В таблице №1 продемонстрированы диапазоны значений скоростей релаксации, распределенные по результатам биопсии на соответствующие степени сидероза печени. Пересечение значений скоростей релаксации на границах гистологических степеней перегрузки вероятно обусловлены неоднородностью распределения железа в паренхиме печени на фоне проводимой хелаторной терапии [32].

Скорость релаксации R2* увеличивается с увеличением напряженности магнитного поля [33 - 35]. Согласно литературным данным, значения R2* для 3Т МР-томографа в два раза больше, чем для 1,5Т [29, 36]. Вследствие зависимости скоростей релаксации от напряженности поля калибровочные прямые, полученные

женностью магнитного поля 3Т не уступает в возможностях оценки перегрузки железом по сравнению с 1,5Т МР-томографами, позволяет применять быстрые последовательности с малыми значениями времени эха, с более высокой точностью определяя концентрацию железа в паренхиме печени у пациентов, как с низкой, так и с высокой степенью перегрузки железом [13, 17].

Заключение.

Наши данные демонстрируют хорошую корреляцию между значениями R2*, полученными на 1,5 и 3Т МР-томографах у педиатрических пациентов с трансфузионно-зависимыми формами анемии, это говорит о том, что оценку содержания железа в печени можно проводить как на 1,5Т, так и на 3Т МР-томографах.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

1. Taher AT, Musallam KM, Inati A. Iron overload: consequences, assessment, and monitoring. *Hemoglobin*. 2009;33(1):46-57.
2. Olynyk JK, Pierre TGS, Britton RS, et al. Duration of hepatic iron exposure increases the risk of significant fibrosis in hereditary hemochromatosis: a new role for magnetic resonance imaging. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(4):837.
3. Siddique A, Kowdley K. The iron overload syndromes. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(8):876-893.
4. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International journal of hematology*. 2008;88(1):7-15.
5. Origa R. β -Thalassemia. *Genetics in Medicine*.

2017;19(6):609.

6. Loneragan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. Sick cell anemia. *Radiographics*. 2001;21(4):971-994.

7. Kaplan J, Ward DM, De Domenico I. The molecular basis of iron overload disorders and iron-linked anemias. *International journal of hematology*. 2011;93(1):14-20.

8. Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *International journal of hematology*. 2015;101(6):527-535.

9. Gambale A, Iolascon A, Andolfo I, et al. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias. *Expert review of hematology*. 2016;9(3):283-296.

10. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(5):1461-1467.

11. Prati D, Maggioni M, Milani S, et al. Clinical and histological characterization of liver disease in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. A multicenter study of 117 cases. *haematologica*. 2004;89(10):1179-1186.

12. Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver international*. 2016;36:116-123.

13. Назарова, Э. Э., Терещенко, Г. В., Абакумов, М. А., и др. Методика проведения T2*-картирования печени у пациентов с вторичной перегрузкой железом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017;16(3):23-27.

14. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *ASH Education Program Book*. 2011;2011(1):443-450.

15. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Current opinion in hematology*. 2007;14(3):183.

16. Wood JC. Use of magnetic resonance imaging to monitor iron overload. *Hematology/Oncology Clinics*. 2014;28(4):747-764.

17. Labranche R, Gilbert G, Cerny M, et al. Liver iron quantification with MR imaging: a primer for radiologists. *RadioGraphics*. 2018;38(2):392-412.

18. Paisant A, Boulic A, Bardou-Jacquet E, et al. Assessment of liver iron overload by 3 T MRI. *Abdominal Radiology*. 2017;42(6):1713-1720.

19. Verlhac S, Morel M, Bernaudin F, et al. Liver iron overload assessment by MRI R2* relaxometry in highly transfused pediatric patients: an agreement and reproducibility study. *Diagnostic and interventional imaging*. 2015;96(3):259-264.

20. Fernandes JL, Siqueira MHA, de Oliveira KTN, et al. Automated T2* maps of the heart and liver in comparison to manual analysis for iron overload assessment in the All Iron Detected (AID) multicenter study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(1):18.

21. Jhaveri K, Kannengiesser S, Sadougi N, et al. A prospective study comparing R2* derived liver iron concentration (LIC) with noise-corrected post processing of data against FerriScan reported LIC in patients with liver iron overload. *Proc ISMRM* 2016:3854.

22. Krafft AJ, Loeffler RB, Song R, et al. Quantitative ultrashort echo time imaging for assessment of massive iron overload at 1.5 and 3 Tesla. *Magnetic resonance in medicine*.

2017;78(5):1839-1851.

23. Storey P, Thompson AA, Carqueville CL, et al. R2* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5 T. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;25(3):540-547.

24. Pooley RA. Fundamental physics of MR imaging. *Radiographics*. 2005;25(4):1087-1099.

25. Guo H, Au WY, Cheung JS, et al. Myocardial T2 quantitation in patients with iron overload at 3 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;30(2):394-400.

26. Meloni A, Positano V, Keilberg P, et al. Feasibility, reproducibility, and reliability for the T* 2 iron evaluation at 3 T in comparison with 1.5 T. *Magnetic resonance in medicine*. 2012;68(2):543-551.

27. Walker R, Miller J, Dymock I, et al. Relationship of hepatic iron concentration to histochemical grading and to total chelatable body iron in conditions associated with iron overload. *Gut*. 1971;12(12):1011-1014.

28. Андерсон Т. Введение в многомерный статистический анализ. 1963. 389 с.

29. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005;106(4):1460-1465.

30. Sirlin CB, Reeder SB. Magnetic resonance imaging quantification of liver iron. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2010;18(3):359-381.

31. Serai SD, Fleck RJ, Quinn CT, et al. Retrospective comparison of gradient recalled echo R2* and spin-echo R2 magnetic resonance analysis methods for estimating liver iron content in children and adolescents. *Pediatric radiology*. 2015;45(11):1629-1634.

32. İdilman İS, Akata D, Özmen MN, et al. Different forms of iron accumulation in the liver on MRI. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2016;22(1):22.

33. Gossuin Y, Muller RN, Gillis P. Relaxation induced by ferritin: a better understanding for an improved MRI iron quantification. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*. 2004;17(7):427-432.

34. Li T, Aisen A, Hindmarsh T. Assessment of hepatic iron content using magnetic resonance imaging. *Acta Radiologica*. 2004;45(2):119-129.

35. Bulte JW, Miller GF, Vymazal J, et al. Hepatic hemosiderosis in non-human primates: quantification of liver iron using different field strengths. *Magnetic resonance in medicine*. 1997;37(4):530-536.

36. Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, et al. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014;40(5):1003-1021.

.

.

References:

1. Taher AT, Musallam KM, Inati A. Iron overload: consequences, assessment, and monitoring. *Hemoglobin*. 2009;33(1):46-57.

2. Olynyk JK, Pierre TGS, Britton RS, et al. Duration of hepatic

iron exposure increases the risk of significant fibrosis in hereditary hemochromatosis: a new role for magnetic resonance imaging. *The American journal of gastroenterology*. 2005;100(4):837.

3. Siddique A, Kowdley K. The iron overload syndromes. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(8):876-893.
4. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International journal of hematology*. 2008;88(1):7-15.
5. Origa R. β -Thalassemia. *Genetics in Medicine*. 2017;19(6):609.
6. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. Sickle cell anemia. *Radiographics*. 2001;21(4):971-994.
7. Kaplan J, Ward DM, De Domenico I. The molecular basis of iron overload disorders and iron-linked anemias. *International journal of hematology*. 2011;93(1):14-20.
8. Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *International journal of hematology*. 2015;101(6):527-535.
9. Gambale A, Iolascon A, Andolfo I, et al. Diagnosis and management of congenital dyserythropoietic anemias. *Expert review of hematology*. 2016;9(3):283-296.
10. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;91(5):1461-1467.
11. Prati D, Maggioni M, Milani S, et al. Clinical and histological characterization of liver disease in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia. A multicenter study of 117 cases. *haematologica*. 2004;89(10):1179-1186.
12. Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver international*. 2016;36:116-123.
13. Nazarova E E, Tereshchenko G V, Abakumov M A, et al. MRI T2*-mapping for liver iron assessment in pediatric patients with secondary iron overload. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2017;16(3):23-27 (in Russian).
14. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *ASH Education Program Book*. 2011;2011(1):443-450.
15. Wood JC. Magnetic resonance imaging measurement of iron overload. *Current opinion in hematology*. 2007;14(3):183.
16. Wood JC. Use of magnetic resonance imaging to monitor iron overload. *Hematology/Oncology Clinics*. 2014;28(4):747-764.
17. Labranche R, Gilbert G, Cerny M, et al. Liver iron quantification with MR imaging: a primer for radiologists. *RadioGraphics*. 2018;38(2):392-412.
18. Paisant A, Boulic A, Bardou-Jacquet E, et al. Assessment of liver iron overload by 3 T MRI. *Abdominal Radiology*. 2017;42(6):1713-1720.
19. Verlhac S, Morel M, Bernaudin F, et al. Liver iron overload assessment by MRI R2* relaxometry in highly transfused pediatric patients: an agreement and reproducibility study. *Diagnostic and interventional imaging*. 2015;96(3):259-264.
20. Fernandes JL, Siqueira MHA, de Oliveira KTN, et al. Automated T2* maps of the heart and liver in comparison to manual analysis for iron overload assessment in the All Iron Detected (AID) multicenter study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17(1):W18.
21. Jhaveri K, Kannengiesser S, Sadougi N, et al. A prospective study comparing R2* derived liver iron concentration (LIC) with noise-corrected post processing of data against FerriScan reported LIC in patients with liver iron overload. *Proc ISMRM* 2016:3854.
22. Krafft AJ, Loeffler RB, Song R, et al. Quantitative ultrashort echo time imaging for assessment of massive iron overload at 1.5 and 3 Tesla. *Magnetic resonance in medicine*. 2017;78(5):1839-1851.
23. Storey P, Thompson AA, Carqueville CL, et al. R2* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5 T. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;25(3):540-547.
24. Pooley RA. Fundamental physics of MR imaging. *Radiographics*. 2005;25(4):1087-1099.
25. Guo H, Au WY, Cheung JS, et al. Myocardial T2 quantitation in patients with iron overload at 3 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;30(2):394-400.
26. Meloni A, Positano V, Keilberg P, et al. Feasibility, reproducibility, and reliability for the T* 2 iron evaluation at 3 T in comparison with 1.5 T. *Magnetic resonance in medicine*. 2012;68(2):543-551.
27. Walker R, Miller J, Dymock I, et al. Relationship of hepatic iron concentration to histochemical grading and to total chelatable body iron in conditions associated with iron overload. *Gut*. 1971;12(12):1011-1014.
28. Anderson T. *Vvedeniye v mnogomernyy statisticheskiy analiz*. 1963. 389 p.
29. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*. 2005;106(4):1460-1465.
30. Sirlin CB, Reeder SB. Magnetic resonance imaging quantification of liver iron. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2010;18(3):359-381.
31. Serai SD, Fleck RJ, Quinn CT, et al. Retrospective comparison of gradient recalled echo R2* and spin-echo R2 magnetic resonance analysis methods for estimating liver iron content in children and adolescents. *Pediatric radiology*. 2015;45(11):1629-1634.
32. İdilman İS, Akata D, Özmen MN, et al. Different forms of iron accumulation in the liver on MRI. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2016;22(1):22.
33. Gossuin Y, Muller RN, Gillis P. Relaxation induced by ferritin: a better understanding for an improved MRI iron quantification. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*. 2004;17(7):427-432.
34. Li T, Aisen A, Hindmarsh T. Assessment of hepatic iron content using magnetic resonance imaging. *Acta Radiologica*. 2004;45(2):119-129.
35. Bulte JW, Miller GF, Vymazal J, et al. Hepatic hemosiderosis in non-human primates: quantification of liver iron using different field strengths. *Magnetic resonance in medicine*. 1997;37(4):530-536.
36. Hernando D, Levin YS, Sirlin CB, et al. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014;40(5):1003-1021.